

corresponding to U.S. 5,605,675

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-523217  
(P2001-523217A)

(43) 公表日 平成13年11月20日 (2001. 11. 20)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 7/18

識別記号

F I

A 6 1 K 7/18

テマコート\* (参考)

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願平9-525958  
(86) (22) 出願日 平成8年6月5日 (1996. 6. 5)  
(85) 翻訳文提出日 平成9年12月3日 (1997. 12. 3)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 0 8 2 8 8  
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 2 5 9 6 7  
(87) 国際公開日 平成9年7月24日 (1997. 7. 24)  
(31) 優先権主張番号 0 8 / 4 6 5 , 8 7 5  
(32) 優先日 平成7年6月6日 (1995. 6. 6)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 エナメロン・インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州  
08816、イースト・ブランズウィック、ル  
ート18ノース758、スイート105  
(72) 発明者 ユーセン, ノーマン  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州  
07746、マールボロ、ケネディ・ドライブ  
12  
(72) 発明者 ウィンストン, アンソニー・イー  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州  
08816、イースト・ブランズウィック、ト  
ール・オークス・ドライブ42  
(74) 代理人 弁理士 広瀬 章一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 歯のエナメル質の再鉱化と鉱物質脱落予防用の方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、口腔内に導入されるまでは互いに反応しない  
2相で存在する組成物を歯に適用することにより、歯の  
エナメル質の鉱物質脱落を伴わずに再鉱化させるという  
課題に関する。1相は少なくとも1種の水溶性カルシウ  
ム化合物を含有し、もう1つの相は少なくとも1種の無  
機リン酸塩と少なくとも1種の水溶性フッ素化合物とを  
含有する。このようにして、再鉱化を行うイオン類が歯  
のエナメル質に取り込まれ、続いて起こるそれらの反応  
で歯のエナメル質における鉱物質脱落部位の再硬化を生  
じる。

**【特許請求の範囲】**

1. 下記成分からなる歯のエナメル質の再鉱化用の製品：

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の別個の成分；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%を、フッ素イオンを生ずる少なくとも1種の水溶性フッ化物塩約0.01～5.0%と一緒に含有する第2の別個の成分；

(iii)ここで、これら2つの成分を混合した時に混合物のpHは約4.5～10.0となる。

2. 第1の成分が該カルシウム塩約0.10～10.0%を含有する請求の範囲第1項記載の製品。

3. 第2の成分が該リン酸塩約0.10～10.0%を含有する請求の範囲第1項記載の製品。

4. 第2の成分が該フッ化物塩約0.02～2.0%を含有する請求の範囲第1項記載の製品。

5. 2つの成分を混合した時の混合物のpHが約5.5～7.0である請求の範囲第1項記載の製品。

6. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.01：1ないし100.0：1である請求の範囲第1項記載の製品。

7. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.2：1ないし5.0：1である請求の範囲第6項記載の製品。

8. 各成分がペースト、ゲルまたは専門家用ゲルである請求の範囲第1項記載の製品。

9. 各成分が口内洗浄液またはうがい液である請求の範囲第1項記載の製品。

10. 第1の成分が約100～35,000ppmのカルシウムイオンを含有し、第2の成分が約250～40,000ppmのリン酸イオンと約20～5,000ppmのフッ素イオンとを含有する請求の範囲第1項記載の製品。

11. 下記からなる歯のエナメル質の再鉱化用の製品。

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の別個の成分；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%と、フッ素イオンを生ずる少なくとも1種の水溶性フッ化物塩約0.01～5.0%とを含有する第2の別個の成分；

(iii)第1の区画室にカルシウム塩を含有する第1の成分を収容し、第2の区画室にリン酸塩を含有する第2の成分を収容した、互いに近接してそれぞれ排出口を持つ少なくとも2つの別個の区画室を備えた分配容器；

(iv)各区画室を閉鎖するための閉鎖機構；

(v)ここで、前記2つの区画室の内容物を混合した時に混合物のpHが約4.5～10.0になる。

12. 第1の成分が該カルシウム塩約0.10～10.0%を含有する請求の範囲第11項記載の製品。

13. 第2の成分が該リン酸塩約0.10～10.0%を含有する請求の範囲第11項記載の製品。

14. 第2の成分が該フッ化物塩約0.02～2.0%を含有する請求の範囲第11項記載の製品。

15. 2つの成分を混合した時の混合物のpHが約5.5～7.0である請求の範囲第11項記載の製品。

16. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.01：1ないし100.0：1である請求の範囲第11項記載の製品。

17. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.2：1ないし5.0：1である請求の範囲第16項記載の製品。

18. 各成分がペースト、ゲルまたは専門家用ゲルである請求の範囲第11項記載の製品。

19. 各成分が口内洗浄液またはうがい液である請求の範囲第11項記載の製品。

20. 第1の成分が約100～35,000ppmのカルシウムイオンを含有し、第2の成分が約250～40,000ppmのリン酸イオンと約20～5,000ppmのフッ素イオンとを含有する請求の範囲第11項記載の製品。

21. 下記からなる歯のエナメル質の再鉱化用の水性製品。

(i)溶解したカルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の別個の液体成分；

(ii)溶解したリン酸塩約0.05～15.0%と、溶解したフッ化物塩約0.01～5.0%とを含有する第2の別個の液体成分；

(iii)第1の区画室に溶解したカルシウム塩を含有する第1の成分を収容し、第2の区画室にリン酸塩を含有する第2の成分を収容した、それぞれ排液端部を持つ少なくとも2つの別個の区画室を備えた分配容器；

(iv)各区画室を閉鎖するための閉鎖機構；

(v)ここで、前記2つの成分を混合した時にpHが約4.5～10.0になる。

22. 各区画室がその中に貯蔵したほぼ同量の成分を収容しており、第1および第2の成分を各区画室からほぼ同量ずつ同時に分配することを可能にする閉鎖手段を備えている、請求の範囲第21項記載の製品。

23. 下記からなる歯のエナメル質の再鉱化方法。

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の成分を分配し；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%と、少なくとも1種の水溶性フッ化物塩約0.01～5.0%とを含有する第2の成分を分配し；

(iii)この第1の成分と第2の成分とを混合し、その際に各成分のpHは得られた混合物のpHが約4.5～10になるようなものであり；

(iv)この混合物を水溶液として歯に、それぞれの塩からのカルシウムイオンとリン酸イオンが鉱物質脱落の起こったエナメル質の表面下に拡散した後、ヒドロキシアパタイトを生成して析出し、歯のエナメル質を再鉱化させるのに十分な時間にわたって適用する。

24. 前記第1および第2の成分がペースト、ゲルまたは専門家用ゲルであって歯ブラシの上に一緒に押し出される、請求の範囲第23項記載の方法。

25. 両成分を押し出して歯ブラシの上に乗せてから約1分以内にブラッシングを行う請求の範囲第23項記載の方法。

26. カルシウムイオンとリン酸イオンの歯への適用時間が約10秒ないし5分間である請求の範囲第23項記載の方法。

27. 第1の成分が該カルシウム塩約0.10～10.0%を含有する請求の範囲第23項記載の方法。

28. 第2の成分が該リン酸塩約0.10～10.0%を含有する請求の範囲第23項記載の方法。

29. 第2の成分が該水溶性フッ化物塩約0.02～2.0%を含有する請求の範囲第23項記載の方法。

30. 得られた混合物のpHが約5.5～7.0である請求の範囲第23項記載の方法。

31. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.01：1ないし100.0：1である請求の範囲第23項記載の方法。

32. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.2：1ないし5.0：1である請求の範囲第31項記載の方法。

33. 第1の成分が約100～35,000ppmのカルシウムイオンを含有し、第2の成分が約250～40,000ppmのリン酸イオンと約20～5,000ppmのフッ素イオンとを含有する請求の範囲第23項記載の方法。

34. 下記成分からなる歯のエナメル質の再鉱化用の製品：

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%と、少なくとも1種の水溶性のアルカリ金属モノフルオロリン酸塩約0.01～5.0%とを含有する第1の別個の成分；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%を含有する第2の別個の成分；

(iii)ここで、これら2つの成分を混合した時に混合物のpHは約4.5～10.0となる。

35. アルカリ金属モノフルオロリン酸塩がモノフルオロリン酸ナトリウムである請求の範囲第34項記載の製品。

## 【発明の詳細な説明】

歯のエナメル質の再鉱化と鉱物質脱落予防の方法および組成物発明の背景

## 1. 発明の分野

本発明は表面下の歯のエナメル質を急速に再鉱化（再石灰化または再ミネラル化）させるのに有用な方法および組成物に関する。より具体的には、本発明は、歯のエナメル質の損傷部に適用すると表面下の歯のエナメル質の再鉱化および／または象牙質細管の鉱化（ミネラル化）によりウ蝕（虫歯）および／または過敏症を阻止する、カルシウム塩とリン酸塩の各溶液のような塩溶液に関する。

## 2. 従来技術

歯のエナメル質と象牙質の主成分は、カルシウムヒドロキシアパタイトの形のリン酸カルシウムである。この物質は正常な口内pHでは高度に不溶性である。しかし、これが各種の口内細菌の作用による糖の解糖反応で生ずる酸にさらされると、歯にウ蝕損傷部が生成する。これは、リン酸カルシウム塩が酸性媒質中ではより可溶性であるためである。

唾液は、カルシウムイオンとリン酸イオンに関して過飽和の状態にある。従って、唾液は歯を鉱物質脱落（脱鉱化または脱ミネラル化）から保護するのを助け、酸により鉱物質が脱落してしまった歯をゆっくり再鉱化させることができる。フッ素イオンの存在がこの自然の再鉱化プロセスを増進させることができることは周知の通りであり、これがフッ化物含有歯磨きやうがい液のウ蝕に対する防護メカニズムの1つとして一般に容認されている。フッ化物含有歯磨きやうがい液の歯の再鉱化の効力は、唾液中のさほど高くない濃度のカルシウムおよびリン酸各イオンにより制限される。再鉱化プロセスをスピードアップするには、口腔内のカルシウムイオンとリン酸イオンの利用可能な濃度を高めることが非常に望ましい。しかし、唾液のpHでのリン酸カルシウムの溶解度が低いため、より高濃度の溶解カルシウムイオンとリン酸イオンの添加を達成するのは容易ではない。

歯のエナメル質の再鉱化の実験はin vivoとin vitroの両方で行われてきた。

一部の研究は、唾液の再鉱化特性とヒドロキシアパタイトに関して過飽和の合成

溶液に集中している。このような研究は、米国特許第3,679,360 (Rubin) および第4,097,935号 (Jarcho) の主題をなす。

一般に、これらの特許で再鉱化実験のために用いられた過飽和溶液またはスラリーは、単一形態のリン酸カルシウムから調製されてきた。これらの過飽和溶液のいずれかをウ蝕損傷部に注ぐと、カルシウムイオンとリン酸イオンがヒドロキシアパタイトの形態で析出して損傷部を再鉱化させる。

しかし、これらの溶液はいくつかの理由で使用するには実際的ではない。まず、これらの過飽和溶液中の再鉱化に利用できるカルシウムおよびリン酸イオンの量が低すぎる。1体積単位の鉱物質を生成させるのに通常の過飽和溶液が約10,000体積単位必要であるという報告がある。従って、この方法による再鉱化は、過大な量の液体と過大な回数の適用の両方が必要である。これに関して、過飽和溶液は、その過飽和状態を保持することができないため、本質的に制限がある。溶液がもはや過飽和ではなくなるまでヒドロキシアパタイトが析出してしまうと、新たな過飽和溶液を導入しなければならないか、または再鉱化プロセスが停止する。

単一のリン酸カルシウムスラリーに伴う別の問題点は、溶液からヒドロキシアパタイトが析出するにつれて、溶液のpHが変化することである。古い溶液を歯の物質との接触から除去しない限り、溶液が酸性またはアルカリ性になり過ぎて、歯の組織を損傷することがある。

米国特許第4,080,440号 (Digiulio等) は、リン酸カルシウム塩の溶解度が高い条件である低pH (2.5~4.0の間) のカルシウムおよびリン酸イオンの準安定溶液を開示している。この溶液を鉱物質が脱落したエナメル質に浸透させた後、pHが上昇するとリン酸カルシウム塩の析出により再鉱化が起こる。この準安定溶液にはフッ素イオンを含有させることができる。準安定溶液の使用の著しい欠点は、この溶液の比較的低いpHが歯のエナメル質の鉱物質脱落および／または他の組織の損傷を生ずることである。

米国特許第4,177,258号および第4,183,915号 (Gaffar等) は、テトラメチレンホスホン酸ジアミンのような成核防止剤 (antinucleating agent) の存在により安定化された、過飽和濃度のカルシウムイオン、リン酸イオンおよびフッ化物

供給源を含有する再鉱化用溶液を提示している。この溶液は、表面下損傷部を最も効果的に再鉱化させると言われる中性pH範囲に好ましくは調整される。成核防止剤は溶液を安定化することが予想されるかも知れないが、過飽和濃度の平衡は維持が難しく、液中でのヒドロキシアパタイトの析出と溶液pHの変化を避けることも難しいことが見出されている。

米国特許第4,083,955号(Grabenstetter等)および第4,397,837号(Raaf等)は、カルシウムイオンとリン酸イオンを含有する別々の溶液で歯の表面を続けて処理することによる鉱物質が脱落したエナメル質を再鉱化させる方法を提示している。この方法では、フッ素イオンをリン酸塩溶液中に存在させてもよい。どちらのイオン性溶液を歯の処置に最初に使用するかは問題ではない。歯の表面にカルシウムイオンとリン酸イオンを順に適用することにより、高濃度のイオンを溶液状態で損傷部に浸透させることができ、損傷部で第2の処理溶液からのイオンが内部に拡散すると両イオンがリン酸カルシウム塩として析出する。この方法は明らかに好結果を生ずるが、複数の溶液を順に適用するという不便があり、これは時間がかかる場合があることも認められることがある。

公知の再鉱化技術の別の問題点は、再鉱化した歯の材料が歯の表面の外層の中または上に蓄積することで、損傷部が完全に再鉱化される前に再鉱化がストップしてしまう場合があることである。この蓄積は再鉱化の速度が速すぎて、損傷部のより深い部位への鉱物質の拡散が妨げられ、歯の完全な再鉱化を邪魔する場合に起こる。

過大な量の溶液や、過度に長時間または高頻度の露出時間を必要としない歯のエナメル質の再鉱化方法が求められている。

本発明の目的は、人間の歯の再鉱化と鉱物質脱落予防のための方法および特に組成物であって、カルシウムイオン、リン酸イオンおよびフッ素イオンを歯のエナメル質に効果的に取り込むことができる方法および組成物であり、かつ組成物はさらに消費者が容易に使用可能であって、日常の歯科用化粧品と香りや外観に著しい差異のないものを提供することである。

#### 発明の要約



本発明によれば、鉱物質脱落を伴わずに再鉱化するという問題を、口腔内に導入されるまでは互いに反応しない2相で存在する組成物を歯に適用することによって解決する。1相は少なくとも1種の水溶性カルシウム化合物を含有し、もう1つの相は少なくとも1種の無機リン酸塩と少なくとも1種の水溶性フッ素化合物とを含有する。このようにして、再鉱化を行うイオン類が歯のエナメル質に取り込まれ、続いて起こるそれらの反応で歯のエナメル質における鉱物質脱落部位の再硬化を生じる。

有効な再鉱化処置が、まず高濃度のカルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンを含有する可溶性塩を用いて調製した複数の溶液または調製品を直接混合してから、これらを中程度のpHで歯に適用することにより準備できることが判明した。しかし、カルシウムは使用直前までリン酸イオンやフッ素イオンと反応させてはならない。これは、カルシウムイオンをリン酸やフッ素イオンとは別の容器またはチューブに入れた二部式容器またはチューブ系を用意するか、またはこれらのイオンを含む未溶解の複数の可溶性塩を、各イオンが物理的に分離されているか（例、少なくとも1種のイオンのマイクロカプセル化により）、もしくは基材中では不溶性となる単一の基材中に組み込むことにより、達成することができる。

二部式の系では、二部式の歯磨き用ペースト（練り歯磨き）、ゲル、専門家用ゲル（即ち、職業的に使用されるか、処方箋により購入されるもの）、口内洗浄液（うがい液）などを調製する。ここで、部分Iは約0.05～15%の水溶性カルシウム塩を含有し、部分IIは約0.05～15%の水溶性リン酸塩と約0.01～5%のフッ素イオン放出剤とを含有し、この2つの部分を混合した時にpHが約4.5～10.0、好ましくは約5.5～7.0の範囲内となるようにする。この2つの部分を混合し、処置すべき歯に直ちに適用する。このような組み合わせは損傷部の迅速な再鉱化を生じさせ、歯の再鉱化に対する有効性が従来のフッ化物含有練り歯磨きよりずっと高いことが判明した。

本発明の組成物により得られる人間の歯の再鉱化と鉱物質脱落予防は、従来の組成物に比べて実質的に改善されている。

従来技術の欠点は、表面での再鉱化ではなく表面下での再鉱化を達成する本発明により克服される。歯のウ蝕は歯のエナメル質の表面下での鉱物質脱落として始まるので、表面下での再鉱化は、歯の永久的な構造損傷が起こる前にウ蝕損傷を阻止し補修する。本発明はエナメル質表面の準備、歯のキャップによる被覆、またはウ蝕物の除去を必要としない。さらに、本発明は、公衆がその歯のケアの習慣を実質的に変更せずに便利に実施できる。

### 発明の説明

本発明は、反応して所望の再鉱化用の沈殿を形成する2種以上のイオンを生ずる或る種の複数の可溶性の塩を適用することにより歯のエナメル質が再鉱化されるという知見に基づく。この適用は、二部式の系（組成物）の同時使用からなる。この二部式の系の第1部分は歯の表面と接触状態に置かれる可溶性塩からなる反応剤のペースト、ゲルまたは溶液である。この第1の反応剤部分は、歯の表面を通してその鉱物質脱落した表面下まで拡散する選択されたカチオンである。第2部分では、選択されたアニオンを含有する反応剤のペースト、ゲルまたは溶液が、同時に歯の表面と接触状態に置かれる。アニオンはカチオンと一緒に歯の表面を通して鉱物質脱落した表面下まで拡散して沈殿を形成し、この沈殿が歯の構造物に結合される。その結果、この二部式の系の有効量が利用されると歯の表面下が再鉱化される。

「再鉱化用の系または再鉱化剤の有効量」とは、本発明に従って使用した時に、後述する量で各種の成分を含有する歯磨き用ペースト、ゲルまたは口内洗浄液を利用することにより、ウ蝕損傷部を持つ歯の再鉱化か、または正常な歯の鉱化によるウ蝕生成の予防を生ずるような量を意味する。

可溶性塩の濃度は約0.05～15%またはその塩の溶解度の限度である。所望により過剰の塩を存在させることができる。約0.10～10%の濃度が好ましい。所望のアニオンを含有する可溶性塩の濃度は、所望のカチオンを含有する水溶性塩の濃度と本質的に同じでよい。

多くの沈殿（析出物）が本発明の広い範囲内に含まれるが、元のエナメル質より溶解度の低い沈殿を析出させることにより、再鉱化された表面下を元のエナメル

ル質より鉍物質脱落に対する耐性がより高くなるようにすることができる。フッ素イオンの存在により、再鉍化したエナメル質は元のエナメル質より鉍物質脱落に対する耐性が大きくなる。溶液中のフッ素イオンを含有する塩の濃度は、約0.01～5.0%でよいが、約0.02～2.0%が好ましい。

歯のエナメル質の再鉍化を行うため、有効量の所望のカチオンおよびアニオンを口腔内で使用しなければならない。口内に入れた溶液の量は、所望のカチオン少なくとも100ppmと所望のアニオン少なくとも250ppmとを含有していなければならない、好ましくは3,000ppm以上の所望カチオンと3,000ppm以上の所望アニオンとを含有する。歯磨き類または専門的に適用されるか処方されるゲル剤から口腔内に約20～5,000ppmのレベルのフッ素イオンを供給することが好ましい。

溶解した塩と歯の表面との接触時間の長さは決定的ではないが、接触時間は各イオンが歯の表面を通して鉍物質脱落した表面下に拡散できるのに十分な長さである必要がある。この拡散には少なくとも10秒が必要であり、30秒以上とするのが好ましいことが提起されている。

各溶液は、析出反応の前後で約4.5～10.0、好ましくは約5.5～7.0の範囲内のpHを有するか、または口内環境で適合性のあるpHを有するのがよい。いくらかの沈殿は起こってもよいが、イオンの全部が溶液中で沈殿を生ずるように早期に混合するべきではなく、歯の表面を通して鉍物質脱落した表面下部位に拡散し、他方の溶液のイオンと反応して不溶性塩を形成することができなければならない。

溶液および不溶性沈殿は毒性レベルが許容できるものでなければならない（即ち、再鉍化プロセスで使用される量で各イオンが無毒でなければならない）。

本発明の好適態様において、再鉍化性カチオン含有溶液は、カルシウムイオンを生ずる溶解カルシウム塩を約0.05～15%、好ましくは約0.10～10%含有する。再鉍化性アニオン含有溶液は、リン酸イオンを生ずる溶解リン酸塩を約0.05～15%、好ましくは約0.10～10%と、フッ素イオンを生ずる可溶性のフッ化物塩を約0.01～5.0%、好ましくは約0.02～2.0%とを含有する。

析出した沈殿は、歯のエナメル質の自然の成分であるリン酸カルシウムまたはヒドロキシアパタイトにフッ素イオンが混入したものである。このプロセスは再

鋳化したエナメル質を生ずるだけでなく、再鋳化したエナメル質は元のエナメル質に比べてその後の鋳物質脱落に対する耐性がより高くなるかもしれない。

カルシウム化合物としては、全ての毒物学的に無害な水溶性カルシウム化合物を原則として本発明の配合物に使用することができる。20℃で100mlのH<sub>2</sub>Oに少なくとも0.25gの量が溶解すれば、その化合物は水溶性であると考えられる。

適当な水溶性カルシウム化合物は、例えば、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、安息香酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、ギ酸カルシウム、フマル酸カルシウム、乳酸カルシウム、酪酸カルシウムおよびイソ酪酸カルシウム、リンゴ酸カルシウム、マレイン酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、吉草酸カルシウム、または水溶性カルシウム化合物の混合物である。硝酸カルシウムが好ましい。人間の歯のエナメル質の再鋳化用の本発明の組成物中に、少なくとも約100ppmのカルシウムイオンが存在すべきであり、カルシウムイオンの上限は約35,000ppmである。

本発明の範囲内の適当な水溶性無機リン酸塩は、例えば、1塩基性リン酸カルシウム、リン酸二カリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸一ナトリウムならびにオルトリン酸カリウム、ナトリウムもしくはアンモニウムなどのオルトリン酸のアルカリ金属塩およびアンモニウム塩である。1塩基性リン酸カルシウムおよびリン酸二カリウムが好ましい。リン酸イオンの濃度は約200~40,000ppmの範囲が好ましく、水溶性はカルシウム化合物の場合と同様に規定される。

所望により、1塩基性オルトリン酸カルシウムのようにカルシウムイオンとリン酸イオンの両方を生ずる水溶性塩を使用してもよい。人の歯の再鋳化または鋳物質脱落予防用の本発明の組成物は、そのウ蝕予防活性が以前より確立していると考えられている水溶性のフッ素化合物もさらに含有する。このフッ素化合物は、難溶性のフッ化カルシウムの生成を避けるため、リン酸塩を含有する相に存在させることが好ましい。

適当なフッ素化合物は、フッ化ナトリウム、カリウム、リチウムもしくはアンモニウムのようなアルカリ金属フッ化物、フッ化錫、フッ化インジウム、フッ化ジルコニウム、フッ化銅、フッ化ニッケル、フッ化パラジウム、フルオロジルコン酸ナトリウム、カリウムもしくはアンモニウムまたはフルオロジルコン酸錫の

ようなフルオロジルコン酸塩、フルオロケイ酸塩、フルオロホウ酸塩、フルオロ錫酸塩である。

公知のアミンフッ化物のような有機フッ化物も本発明の組成物中に使用するのに好適である。

モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸リチウムおよびモノフルオロリン酸カリウム等の水溶性のモノフルオロリン酸アルカリ金属塩、好ましくはモノフルオロリン酸ナトリウムも使用できる。また、モノフルオロリン酸アンモニウム、モノフルオロリン酸アルミニウム等を含む他の水溶性モノフルオロリン酸塩も使用できる。モノフルオロリン酸塩をフッ素イオン供給源として使用する場合、本発明から逸脱せずに、この化合物をカルシウムカチオンと一緒に第1の成分（溶液）中に存在させることができる。ただし、これはフッ素イオンの損失の可能性があるためあまり望ましくはない。

好適な歯磨き用ペーストおよびゲルは、その歯磨きのアニオン部分とカチオン部分の両者に、研磨剤約0.5～50%、好ましくは約5～25%、起泡剤(sudsing agent)約0.2～5%、結合剤約0.1～5%、保湿剤0～50%、残部が水および微量成分を使用することにより調製できる。

有効なカチオン成分を含有する歯磨き用ペーストまたはゲルの成分部分（カチオン部分）のpHは好ましくは約3以上である。しかし、口内に入れた二つの部分の混合物は、pHが約4.5～10.0、好ましくは約5.5～7.0の範囲内でなければならない。カチオン部分とアニオン部分のpHは、上記パラメータを超えない限り調節することができる。

適当な研磨剤としては、シリカキセロゲルが挙げられる。他の慣用の練り歯磨き用研磨剤も本発明の組成物に使用でき、それにはβ相ピロリン酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物、無水リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸ジルコニウム、および熱硬化性重合樹脂が包含される。シリカエーロゲルおよび不溶性メタリン酸ナトリウムのような不溶性メタリン酸塩も使用できる。2種以上の研磨剤の混合物も使用できる。シリカキセロゲル研磨剤が好ましい。

好適な起泡剤は、適度に安定で、適用の間中ずっと泡立ちを生ずるものである。

好ましくは、石鹼ではないアニオン性または非イオン性の有機合成洗淨剤を使用

する。かかる洗淨剤の例は、アルキル基の炭素数が10～18のアルキル硫酸の水溶性塩（例、ラウリル硫酸ナトリウム）、炭素数10～18の脂肪酸のスルホン化モノグリセライドの水溶性塩（例、モノグリセライドスルホン酸ナトリウム）、タウリンの $C_{10} \sim C_{18}$  脂肪酸アミドの塩（例、ナトリウムN-メチルタウレート）、イセチオン酸の $C_{10} \sim C_{18}$  脂肪酸エステル塩、ならびに炭素数2～6の飽和モノアミノカルボン酸の実質的に飽和の脂肪族アシルアミド（アシル基の炭素数は12～16）（例、ナトリウム-N-ラウリルサルコシド）である。2種以上の起泡剤の混合物も使用できる。

結合剤は、本発明の組成物を増粘して、望ましい粘稠性を賦与するために添加する。好適な増粘剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロースエーテルの水溶性塩、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースである。カラヤゴム、アラビアゴム、カラジーンおよびトラガカントゴムなどの天然のガム類も使用できる。コロイド状ケイ酸マグネシウムアルミニウム、シリカエアロゲル、シリカキセロゲル、ヒュームドシリカ、または他の微細シリカも、さらにキメを改善するために増粘剤の一部として使用することができる。好ましい増粘剤はキサンタンゴムである。

歯磨き用ペーストまたはゲルの固化を防止するために、これにある種の保湿剤を含有させることも望ましい。適当な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびその他の食用多価アルコール類ならびにそれらの混合物が挙げられる。

歯磨き用ペーストまたはゲル組成物はまた、冬緑油、ハッカ油、スペアミント油、サッサfras油、および丁子（ちょうじ）油等の香料を含有していてもよい。歯磨き用ペーストまたはゲル組成物はまた、サッカリン、デキストロース、レブローズ、サイクラミン酸ナトリウム、およびアスパルターム等の甘味剤も含有する。砂糖と甘味料（例、スクラロース）との混合物も包含される。

片方または両方の相を透明ゲルの形態で製造することももちろん可能である。使用可能なゲル形成剤としては、例えばポリアクリル酸のアルカリ金属塩といっ

た公知の増粘剤、さらには粒度が約 $2\sim 20\mu\text{m}$ で比表面積が約 $200\sim 900\text{m}^2/\text{g}$ の優先的に脱水された二酸化ケイ素ゲルが挙げられる。

本発明の再鉱化用の系は口内洗浄液製品の形態で提供することもできる。口内洗浄液のカチオン部分とアニオン部分の両方を下記に従って調製することができる。口内洗浄液は一般にエチルアルコールと香料材料の水溶液からなる。アルコールは抗菌効果を与え、香料を溶解させ、かつ気持ちのよい口内の感触を付与する。但し、アルコールを含有しない口内洗浄液も今では人気を得つつある。場合により、口内洗浄液は追加の抗菌剤と、口内に湿った感じを与えるグリセリンおよびソルビトール等の保湿剤も含有する。

典型的には、口内洗浄剤は約 $0\sim 30\%$ 、好ましくは約 $0\sim 20\%$ のエチルアルコール；約 $30\sim 90\%$ の水；約 $0\sim 20\%$ のグリセリンまたは他の保湿剤；約 $0\sim 0.1\%$ の抗菌剤；約 $0\sim 0.2\%$ の可溶性フッ素イオン供給源；約 $0.01\sim 0.5\%$ の甘味剤；約 $0.01\sim 2.0\%$ の香料；および約 $0.1\sim 1\%$ の乳化剤・界面活性剤を含有する。

適当な香料の例としては、ヘリオトロピルニトリル、冬緑油（サリチル酸メチル）、ハッカ油、アッシア油(oil of assia)、アニス油、桂皮油、およびこれらの混合物が挙げられる。好適な甘味剤には、サッカリン、グリセリン、ソルビトール、レブロース、ならびに6-(トリフルオロメチル)-トリプトファンおよびアスパルチルフェニルアラニンメチルエステルがある。

本発明の1態様において、(i)約 $0.05\sim 15.0\%$ 、好ましくは約 $0.10\sim 10\%$ の水溶性カルシウム塩を含有する第1成分、(ii)約 $0.05\sim 15.0\%$ 、好ましくは約 $0.10\sim 10\%$ の水溶性リン酸塩を、約 $0.01\sim 10.0\%$ 、好ましくは約 $0.02\sim 5.0\%$ のフッ素イオン放出剤と一緒に含有する第2成分、(iii)第1の区画室に水溶性カルシウム塩を含む第1成分を収容し、第2の区画室に水溶性リン酸塩をフッ素イオン供給源と一緒に含む第2成分を収容した、それぞれ排出端部を持つ少なくとも2つの別個の区画室を備えた分配容器、(iv)各区画室を閉鎖するための閉鎖機構を含み、(v)上記の2つの成分を混合した時にpHが約 $4.5\sim 10.0$ 、好ましくは約 $5.5\sim 7.0$ の範囲内となる、歯のエナメル質の再鉱化用の製品が提供される。

上記の2成分を別個に収容および貯蔵して口腔内にそれらを有効に分配するた

めに多くのパッケージ方法を採用しうる。

例えば、歯磨き用ペースト、ゲル、クリーム等の2成分を、好ましくはプラス

チック、プラスチック／金属ラミネート等から作製した、押し潰し可能な別々のチューブから同時に分配してもよい。便利のためと同時に、2成分を実質的に同量ずつ分配するのを助けるため、2つのチューブを好ましくはその対応する腹側の側面に沿って、バンドまたは接着剤により一緒に保持してもよい。

別の態様では、2つのチューブを、好ましくは平らな、突き合わせ可能な側壁部分を持つように構成してもよい。以上の態様では、歯磨き用ペーストまたはゲルの2成分の十分な量を歯ブラシの上に同時に直接押し出すことができるように、通常は2つのチューブの口は十分に近づいており、チューブのキャップは別々である。

或いは、別のパッケージ方法は、ペーストまたはゲルの各成分を、1つの共通のオリフィスにより連結された同じ押し潰し可能な複合チューブの別々の区画室中に充填することからなる。このような複合チューブは、仕切りにより分離された複数の区画室を有しており、仕切りは、チューブの側壁の直径方向で実質的に反対側の部分およびその頭部構造の対応する部分に沿って堅固に取付けられている。仕切りは、チューブの製造過程でその側壁および頭部構造に接着剤または溶接により接合したものでよい。この仕切りは、チューブの口の中に届く突出部を備えていることが好ましく、この突出部の先端はチューブの口の縁と実質的に同じ高さになるようにする。それにより、仕切りがチューブの側壁と一緒に、それぞれカチオンおよびアニオン成分を収容するための実質的に同じ容積の2つの独立した区画室を形成する。

別のパッケージ方法では、2つのチューブは「同心」状にされる。内側のチューブは外側のチューブの内部にこれと平行に配置される。2つのチューブの口は同じ地点に届いている。外側のチューブに収容された成分が外側のチューブの口と内側のチューブの口との間の利用可能な空間を通過して出てくることができるよう、内外のチューブの間に突起等を挿入する。このチューブ内チューブの閉鎖部材（これは外側チューブのネジ止めキャップでもよく、または単に圧力により



保持するものでもよい) は、チューブの口で2成分が早すぎる相互混合を生ずるのを防止するために、内側のチューブに嵌入する内部突起を備えていてもよいが、これは必須ではない。

以上の全ての態様のチューブは、通常は底部から充填された後、慣用技術により一緒にシールされる。

別のパッケージ配置は、2つの区画室と2つの注ぎ口を備えた1つの加圧容器から構成される。区画室の内圧は、各区画室の底部で加圧ガス、即ち、窒素により保持される。機械式動作部材の操作により弁が作動して、2つの区画室の内容物が注ぎ口から放出され、ペーストまたはゲル状成分がブラシ上に出てくる。

口内洗浄液やうがい液または類似の液状の態様でも、貯蔵中は両成分がそれぞれ早期の反応を防止するように互いから分離されて保持される点で、ペーストまたはゲルと同様に保持される。分配されると、両成分は口腔内で混合し、反応して、歯のエナメル質の再鉱化を行う。従って、液状成分は、2つの区画室を持つ分配器の別々の区画室内にそれぞれ貯蔵することができる。分配器は通常は、例えば傾斜した王冠部分、この王冠部分の上面から上向きに突き出た少なくとも2つの注ぎ口、および王冠部分への装着のための蓋から構成された閉止用（クロージャ）システムを通常は備えている。蓋は、閉鎖部材を閉鎖するための閉鎖手段（例、ぶら下がりプラグ栓<depending plug>）を備えている。各注ぎ口は、注ぎ口の流出用オリフィスに加えて通気孔を備えていることが好ましい。流出用オリフィスは、王冠上で一緒に近づけて位置させることができ、その全部が注ぐ時のコントロールの達成を助ける。透明な容器が最も満足できるものであることが判明した。透明であると、2区画分配器からほぼ同量づつを正確かつコントロール可能に分配することが容易にできるようになる。透明な壁の容器はまた、分配器内に残っている液量を測るための窓の機能も果たす。容器の壁面には、製品の正確な再鉱化量を分配するのを助けるために目盛りを刻むか、または他の校正手段を設けることができる。

出願人は理論により本発明の範囲が制限されることを望むものではないが、カルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンは歯の表面を通して鉱物質が脱落した

表面下に拡散し、この鉱物質が脱落した表面下で析出して、そこで歯の構造を再鉱化させるものと考えられる。これは、十分なカルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンが、これらが歯のエナメル質の鉱物質が脱落した表面下に拡散することができるのに十分な時間のあいだ可溶性の状態にとどまるということであるか

ら、驚くべきことである。これは、カルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンが歯のエナメル質の損傷部を再鉱化するのに必要な時間のあいだ可溶性の状態にとどまるのに十分なpHである、約4.5~10、好ましくは約5.5~7のpHを有する溶液中で歯への適用の直前にそれら特定のイオンを混合することにより達成される。前述したように、カルシウムおよびリン酸イオンは、リン酸カルシウムの早期沈殿を避けるために別々に貯蔵される。

第1および第2の溶液の化学的に等しい濃度は、混合物中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.01~100：1の範囲内であれば必要ない。このモル比は約0.2：1ないし5：1であるのが好ましく、自然の歯のエナメル質（ヒドロキシアパタイト）中のカルシウム：リン酸のモル比である約1.67：1であるのが最も好ましい。

本発明では完全な水溶液が好ましいが、非水溶媒も水と一緒に使用することができる。例えば、適当な非水溶媒としては、エチルアルコール、グリセリンおよびプロピレングリコールが挙げられる。本発明に使用するのに適した溶媒系は、本発明で用いる塩をどれも溶解することができ、口内での使用に安全なものである。

歯への溶液の露出時間に関しては、この時間は、各イオンが鉱物質が脱落した表面下に拡散することができるのに十分な長さとする必要がある。この拡散には少なくとも約10秒が必要である。溶液は歯に約10秒ないし約5分間適用することが好ましい。溶液のpHは、これを口腔内に導入した後も比較的一定のままである。このpHではリン酸カルシウムは容易に析出するが、最も驚くべきことには、一部の析出がすぐに起こり、さらに少量は歯に適用する前に析出しても、歯の中に拡散して鉱物質が脱落した歯のエナメル質を再鉱化させるのに十分な量のカルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンが溶液中に残留する。この溶液の再鉱

化用イオンの供給能力は、その口腔内への最初の導入時に最大となり、その後は低下する。

第1と第2の溶液を混合してから混合物を歯に適用するまでの時間の間隔は1分を超えるべきではなく、好ましくは1分未満である。歯磨き用ペースト、ゲルなどでは、混合はブラッシング中に歯の表面で起こる。本発明のエッセンスは、成

分の混合と、得られた溶液の素早くタイムリーな適用にある。この溶液は歯の表面下のエナメル質中でリン酸カルシウム、フッ化カルシウムおよびカルシウムフルオロアパタイトを析出する。このような析出が起こる前に、溶液を含む混合物を歯に素早く適用しなければならない。予想外なことに、溶液が約4.5~10、好ましくは約5.5~7のpHを持っているとこの結果が得られる。約3より低pHでは、鉱物質脱落が急速に起こる。2.5より低pHは安全性の見地から一般に望ましくない。

本発明の溶液のpHは、当業界に周知の方法により所望pHに調整しうる。口腔内での使用に安全で、その使用量で所望pHを生ずるような任意の酸の添加によりpHを下げるができる。適当な酸の例は、酢酸、リン酸、塩酸、クエン酸およびリンゴ酸である。

次の実施例は本発明の例示である。本明細書の実施例および他の個所で、部および%は特に指定のない限り重量による。

#### 実施例

ウシのエナメル質断片（検体）の片面に、鉱物質脱落作用のあるカルボポール（Carbopol）ゲルを用いて検体を72時間処理することにより、深さ約50 $\mu$ mの人工ウ蝕損傷部を形成した。次いで、処置すべき歯の表面硬度を測定した。

実験操作サイクルは、標準的な鉱物質脱落溶液中で30分間の鉱物質脱落の後、製品1部をヒトの唾液2部で希釈した試験製品による5分間の処置を行い、次いでヒトの唾液中で60分間の再鉱化、からなるサイクルであった。5サイクル目毎にくる夜間は、検体を唾液の層と共に保持して保冷室内に保管した。全部の15回の鉱物質脱落：処置：再鉱化サイクルから、この試験は3日間続いた。

処置サイクルでは、各実施例の再鉱化用試験物質の2つの部分（2液）を別々

に、唾液2部に対して製品1部の割合で希釈し、エナメル質検体の浸漬直前に両者を一緒に混合した。

2液型の口内再鉱化処置液を次のようにして調製した。

	<u>A 液</u>	<u>B 液</u>
水	71	66.45
硝酸カルシウム	4	0.00
リン酸二カリウム		8.00
フッ化ナトリウム		0.55
グリセリン	25	25.00
酢酸	A液とB液の混合物 のpHを混合直後に 5.5 に調整する量	

処置による硬度増大  
(ビッカース硬度単位)

	<u>実施例 1</u>	<u>クレスト</u>	<u>pH5.5のフッ化物 1200 ppm</u>	<u>ブラシーボ</u>
5 サイクル	17.0 ± 1.9	11.8 ± 1.4		
10 サイクル	23.6 ± 1.4	13.0 ± 3.6	13.7 ± 2.3	3.9 ± 0.7
15 サイクル	34.8 ± 2.8	11.2 ± 1.7		
20 サイクル	48.2 ± 2.8	17.5 ± 2.2		

処置によるフッ化物増大  
( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )

	<u>実施例 1</u>	<u>クレスト</u>	<u>pH5.5のフッ化物 1200 ppm</u>	<u>ブラシーボ</u>
5 サイクル	2433	1879		
10 サイクル	3523	2082	2928	244
15 サイクル	4431	2196		
20 サイクル	4749	2964		

上の結果は、硬度の増大とフッ化物の取り込みにより測定して、実施例1の製品による処置では、クレスト(Crest)、フッ化物溶液またはブラシーボに比べて、再鉱化がずっと大きいことを示している。

実施例2、3および4

2液型の口内再鉱化処置液を次のようにして調製した。

	<u>実施例 2</u>		<u>実施例 3</u>		<u>実施例 4</u>	
	<u>A 液</u>	<u>B 液</u>	<u>A 液</u>	<u>B 液</u>	<u>A 液</u>	<u>B 液</u>
水	73	66.45	74	66.45	73	66.45
硝酸カルシウム	2	0.00	1	0.00	2	0.00
リン酸二カリウム		8.00		8.00		8.00
フッ化ナトリウム		0.55		0.55		0.55
グリセリン	25	25.00	25	25.00	25	25.00
酢酸	A液／B液混合物 のpHを混合直後に 5.5 に調整する量		A液／B液混合物 のpHを混合直後に 5.5 に調整する量		A液／B液混合物 のpHを混合直後に 4.5 に調整する量	

実施例1の評価に使用したのと同じ実験操作サイクルを用いて、上記組成物の再鉱化効力をクレスト(Crest)と対比させて評価した。この実験では15サイクルを使用した。

処置による硬度およびフッ化物増大

	<u>実施例 2</u>	<u>実施例 3</u>	<u>実施例 4</u>	<u>クレスト</u>
硬度増大	45.1 ± 2.9	37.6 ± 2.4	32.7 ± 2.5	14.2 ± 1.8
フッ化物取込み	4677 ± 219	5686 ± 138	4495 ± 343	2099 ± 182

この結果は、硬度の増大とフッ化物の取り込みにより測定して、クレストに比べて、本発明の実施例2、3および4による処置に起因する再鉱化の方がずっと大きいことを示している。

実施例5、6、7、8、9および10

2液型の口内再鉱化処置液を次のようにして調製した。

	実施例 5		実施例 6		実施例 7	
	A 液	B 液	A 液	B 液	A 液	B 液
水	71.2	70.45	67.4	66.86	67.4	66.45
硝酸カルシウム	3.8	0.00	7.6	0.00	7.6	0.00
リン酸二カリウム		4.00		8.00		8.00
フッ化ナトリウム		0.55		0.14		0.55
グリセリン	25.0	25.00	25.0	25.00	25.0	25.00
酢酸	A液／B液混合物のpHを混合直後に5.5に調整する量		A液／B液混合物のpHを混合直後に5.5に調整する量		A液／B液混合物のpHを混合直後に4.5に調整する量	

  

	実施例 8		実施例 9		実施例 10	
	A 液	B 液	A 液	B 液	A 液	B 液
水	63.6	62.45	67.4	66.45	67.4	66.45
硝酸カルシウム	11.4	0.00	11.4	0.00	7.6	0.00
リン酸二カリウム		12.00		8.00		8.00
フッ化ナトリウム		0.55		0.55		0.55
グリセリン	25.0	25.00	25.0	25.00	25.0	25.00
酢酸	A液／B液混合物のpHを混合直後に5.5に調整する量		A液／B液混合物のpHを混合直後に5.5に調整する量		A液／B液混合物のpHを混合直後に4.5に調整する量	

実施例 1～4 の評価に使用したのと同じ実験操作サイクルを用いて、実施例 5～10 の再鉱化効力をクレスト (Crest) と対比させて評価した。この実験では 15 サイクルを使用した。

処置による硬度増大  
(ビッカース硬度単位)

	<u>硬度増大</u>
実施例 5	97 ± 6
実施例 6	97 ± 6
実施例 7	95 ± 2
実施例 8	84 ± 5
実施例 9	83 ± 5
実施例 10	82 ± 3
クレスト	20 ± 2

この結果は、硬度の増大により測定して、クレストに比べて、本発明の実施例 5～10 による処置に起因する再鉱化の方がずっと大きいことを示している。実施

例6は、フッ化物の供給濃度をクレストにより供給される濃度のわずか27%(即ち、1150ppmに対して275ppm)に低下させても、なおずっと高水準の再鉱化が達成されることを示している。

実施例11~16は、本発明の再鉱化用の練り歯磨きの処方の各種態様を例示するものである。

	実施例 1 1		実施例 1 2		実施例 1 3	
	A	B	A	B	A	B
グリセリン	10.0	10.0	5.0	4.0	6.0	6.0
ソルビトール	40.0	40.0	30.0	30.0	34.0	30.0
水	18.5	19.32	17.9	14.82	32.3	29.5
シリカ研磨剤	15.0	15.0	0.0	0.0	10.0	5.0
シリカ増粘剤	8.0	8.0	0.0	0.0	8.0	5.0
D C P D H	0.0	0.0	40.0	0.0	0.0	0.0
硝酸カルシウム	5.0	0.0	3.5	0.0	6.0	0.0
リン酸一ナトリウム	0.0	3.7	0.0	6.5	0.0	10.0
メタリン酸ナトリウム	0.0	0.0	0.0	40.0	0.0	10.0
CMC	1.0	1.0	1.2	1.5	1.4	1.5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.5	1.2	1.8	1.3	1.5
フッ化ナトリウム	0.0	0.48	0.0	0.48	0.0	0.1
香料	0.8	0.8	0.9	0.7	0.7	1.0
サッカリン	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.4

	<u>実施例 1 4</u>		<u>実施例 1 5</u>		<u>実施例 1 6</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
グリセリン	10.0	10.0	5.0	4.0	6.0	6.0
ソルビトール	40.0	40.0	30.0	30.0	34.0	30.0
水	18.5	19.32	17.9	14.82	32.3	29.5
シリカ研磨剤	15.0	15.0	0.0	0.0	10.0	5.0
シリカ増粘剤	8.0	8.0	0.0	0.0	8.0	5.0
DCPDH	0.0	0.0	40.0	0.0	0.0	0.0
硝酸カルシウム	5.0	0.0	3.5	0.0	6.0	0.0
リン酸一ナトリウム	0.0	3.7	0.0	6.5	0.0	10.0
メタリン酸ナトリウム	0.0	0.0	1.2	1.5	1.4	1.5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.5	1.2	1.8	1.3	1.5
フッ化ナトリウム	0.0	1.81	0.0	0.0	0.0	0.0
ナトリウムMFP	0.0	0.0	0.0	1.52	0.0	0.2
香料	0.8	0.8	0.9	0.7	0.7	1.0
サッカリン	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.4

次の実施例17は再鋳化油の口内洗浄液の処方の態様を次の通りに例示する。

実施例17

	<u>A 部</u>	<u>B 部</u>
グリセリン	10.000	10.0
エタノール	20.000	20.0
フッ化ナトリウム	0.055	0.00
硝酸カルシウム	0.000	5.00
リン酸二カリウム	5.000	0.00
リン酸一カリウム	0.000	0.00
水	十分量	十分量



## 【手続補正書】

【提出日】平成10年2月12日（1998. 2. 12）

## 【補正内容】

請求の範囲

1. 下記成分からなる歯のエナメル質の再鉱化用の製品：

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の別個の成分；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%を、フッ素イオンを生ずる少なくとも1種の水溶性フッ化物塩約0.01～5.0%と一緒に含有する第2の別個の成分；

(iii)ここで、これら2つの成分を混合した時に混合物のpHは約4.5～10.0となる。

2. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.01：1ないし100.0：1である請求の範囲第1項記載の製品。

3. 各成分がペースト、ゲルまたは専門家用ゲルである請求の範囲第1項記載の製品。

4. 各成分が口内洗浄液またはうがい液である請求の範囲第1項記載の製品。

5. 第1の成分が約100～35,000ppmのカルシウムイオンを含有し、第2の成分が約250～40,000ppmのリン酸イオンと約20～5,000ppmのフッ素イオンとを含有する請求の範囲第1項記載の製品。

6. 下記からなる歯のエナメル質の再鉱化用の製品。

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の別個の成分；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%と、フッ素イオンを生ずる少なくとも1種の水溶性フッ化物塩約0.01～5.0%とを含有する第2の別個の成分；

(iii)第1の区画室にカルシウム塩を含有する第1の成分を収容し、第2の区画室にリン酸塩を含有する第2の成分を収容した、互いに近接してそれぞれ排出口を持つ少なくとも2つの別個の区画室を備えた分配容器；

(iv)各区画室を閉鎖するための閉鎖機構；

(v)ここで、前記2つの区画室の内容物を混合した時に混合物のpHが約4.5～10.0になる。

7. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.01：1ないし100.0：1である請求の範囲第6項記載の製品。

8. 各成分がペースト、ゲルまたは専門家用ゲルである請求の範囲第6項記載の製品。

9. 各成分が口内洗浄液またはうがい液である請求の範囲第6項記載の製品。

10. 第1の成分が約100～35,000ppmのカルシウムイオンを含有し、第2の成分が約250～40,000ppmのリン酸イオンと約20～5,000ppmのフッ素イオンとを含有する請求の範囲第6項記載の製品。

11. 下記からなる歯のエナメル質の再鉱化用の水性製品。

(i)溶解したカルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の別個の液体成分；

(ii)溶解したリン酸塩約0.05～15.0%と、溶解したフッ化物塩約0.01～5.0%とを含有する第2の別個の液体成分；

(iii)第1の区画室に溶解したカルシウム塩を含有する第1の成分を収容し、第2の区画室にリン酸塩を含有する第2の成分を収容した、それぞれ排液端部を持つ少なくとも2つの別個の区画室を備えた分配容器；

(iv)各区画室を閉鎖するための閉鎖機構；

(v)ここで、前記2つの成分を混合した時にpHが約4.5～10.0になる。

12. 各区画室がその中に貯蔵したほぼ同量の成分を収容しており、第1および第2の成分を各区画室からほぼ同量ずつ同時に分配することを可能にする閉鎖手段を備えている、請求の範囲第11項記載の製品。

13. 下記からなる歯のエナメル質の再鉱化方法。

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%を含有する第1の成分を分配し；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%と、少なくとも1種の水溶性フッ化物塩約0.01～5.0%とを含有する第2の成分を分配し；

(iii)この第1の成分と第2の成分とを混合し、その際に各成分のpHは得られた混合物のpHが約4.5～10になるようなものであり；

(iv)この混合物を水溶液として歯に、それぞれの塩からのカルシウムイオンとリン酸イオンが鉱物質脱落の起こったエナメル質の表面下に拡散した後、ヒドロキシアパタイトを生成して析出し、歯のエナメル質を再鉱化させるのに十分な時間にわたって適用する。

14. 前記第1および第2の成分がペースト、ゲルまたは専門家用ゲルであって歯ブラシの上に一緒に押し出される、請求の範囲第13項記載の方法。

15. 両成分を押し出して歯ブラシの上に乗せてから約1分以内にブラッシングを行う請求の範囲第13項記載の方法。

16. カルシウムイオンとリン酸イオンの歯への適用時間が約10秒ないし5分間である請求の範囲第13項記載の方法。

17. 2つの成分中のカルシウムイオン：リン酸イオンのモル比が約0.01：1ないし100.0：1である請求の範囲第13項記載の方法。

18. 第1の成分が約100～35,000ppmのカルシウムイオンを含有し、第2の成分が約250～40,000ppmのリン酸イオンと約20～5,000ppmのフッ素イオンとを含有する請求の範囲第13項記載の方法。

19. 下記成分からなる歯のエナメル質の再鉱化用の製品：

(i)少なくとも1種の水溶性カルシウム塩約0.05～15.0%と、少なくとも1種の水溶性のアルカリ金属モノフルオロリン酸塩約0.01～5.0%とを含有する第1の別個の成分；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩約0.05～15.0%を含有する第2の別個の成分；

(iii)ここで、これら2つの成分を混合した時に混合物のpHは約4.5～10.0となる。

20. アルカリ金属モノフルオロリン酸塩がモノフルオロリン酸ナトリウムである請求の範囲第19項記載の製品。

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. application No.  
PCT/US96/08288

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : A61K 7/16, 7/18; B65D 35/22

US CL : 424/49, 52, 57; 222/94

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/49, 52, 57; 222/94

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
noneElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
none

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,080,440 (DiGiulio et al) 28 October 1978, at column 2, line 1 to column 3, line 22; column 6, lines 33-51 and Examples.	1-35
Y	US, A, 4,083,955 (Grabenstetter et al) 11 April 1978, at column 2, lines 57-59; column 3, lines 1-30; column 5, lines 5-22 and 34-47 and Examples.	1-35
Y	US, A, 1,698,404 (Hopkins) 08 January 1929 at the figures.	11-21
Y	US, A, 4,528,180 (Schaeffer) 09 July 1985, at the figures.	11-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

05 NOVEMBER 1996

Date of mailing of the international search report

17 DEC 1996

 Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

HOA VAN LE

Telephone No. (703) 308-2725

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN